



TITLE:

膀胱内注入療法に関する研究

AUTHOR(S):

山中, 英寿; 鎚木, 豊; 今井, 強一; 三木, 正也

CITATION:

山中, 英寿 ...[et al]. 膀胱内注入療法に関する研究. 泌尿器科紀要 1983, 29(11): 1427-1432

ISSUE DATE:

1983-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/120291>

RIGHT:

膀胱内注入療法に関する研究

群馬大学医学部泌尿器科学教室（主任：志田圭三教授）

山	中	英	寿
鎚	木		豊
今	井	強	一
三	木	正	也

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON INTRAVESICAL
INSTILLATION THERAPY FOR BLADDER CANCERHidetoshi YAMANAKA, Yutaka KABURAGI,
Kyoichi IMAI and Masaya MIKI*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Gunma University
(Director: Prof. K. Shida)*

Intravesical instillation therapy was performed in 155 cases of urinary bladder cancer. In 60% of the patients treated by therapeutic intravesical instillation, antitumor effects were observed. The patients who were given only the instillation therapy frequently had recurrence of the tumor in the same site within one year. Therefore, in such cases prophylactic instillation seems to be necessary. The preventive effect of intermittent instillation therapy given over a long period was superior to that of concentrated instillation therapy given during a short period. The rate of recurring bladder tumors decreased after instillation therapy. Eight cases that were cystoscopically nonvisual tumors but indicated positive cytology were treated by intravesical instillation therapy. In 5 of these cases cytology was negative after treatment.

Key words: Urinary bladder cancer, Intravesical instillation

結 言

膀胱腫瘍の治療法に膀胱内注入療法が登場して久しい。治療薬剤としても thio-TEPA, Mitomycin-C (MMC), Adriamycin (ADM), Esquinon (CQ) などの薬剤が使用され、それぞれの膀胱内注入療法による抗腫瘍効果の有効性が報告されている¹⁻⁸⁾。また、再発予防を目的とした注入療法の効果についても諸施設よりの報告をみるが、注入薬剤および注入方式の相違などのためか、その有効性について見解の一致をみていない^{4,9-11)}。今回、われわれは、1) 表在性膀胱腫瘍に対する注入療法の有効性、2) とくにその再発予防に対する効果、3) 予防注入における注入方法の相違に

よる予防効果の優劣、以上3点を中心に約150例の膀胱腫瘍症例を用いて検討をおこなった。

方法と対象

対象症例は14～85歳、平均年齢63.6歳の155症例であり、男女比は119:36であった。表在性膀胱腫瘍と臨床的に診断され、組織学的に移行上皮癌と診断された症例のみを対象とした。これら症例は同時治療としては手術（部分切除術, TUR, TUC）、経口薬剤（5FU-DS 200～400 mg/日、フトラフル 400～800 mg/日、グルカロン 6～8 T/日）が施行されている。放射線療法、水圧療法、温水療法、その他抗腫瘍剤の全身投与がおこなわれた症例は除外した。原則として

膀胱鏡、細胞診(膀胱洗滌法)が治療開始後1年間は月1回、以降は2カ月に1回施行され、細胞診で移行上皮癌と診断された症例は、膀胱鏡的に腫瘍が認められなくても再発としてあつかった。また、受診せずに通信のみで膀胱腫瘍症状なしと報告してきた症例は手術時より通信時までの期間より3年をひいた期間を非再発期間とした。再発率の算出は林田の方法¹⁰⁾によった。非注入群としては1963~1980年までに群馬大学附属病院にて膀胱腫瘍のため部分切除術またはTUR, TUCを受けた75症例を用い、これらの症例の再発率をFig. 1に示した。

今回の研究ではADM, MMC, CQの三種類の薬剤を使用し、単剤注入症例のみを検討した。腫瘍の消失ないしは縮小を目的としておこなったものを治療注入群とし、再発予防目的におこなったものを予防注入群とした。治療注入群ではADMとMMCは20~40mg, CQは3~5mgを1回量として連日10~20回を原則として投与したが、MMC注入症例中10例に21回以上の長期投与例があった。

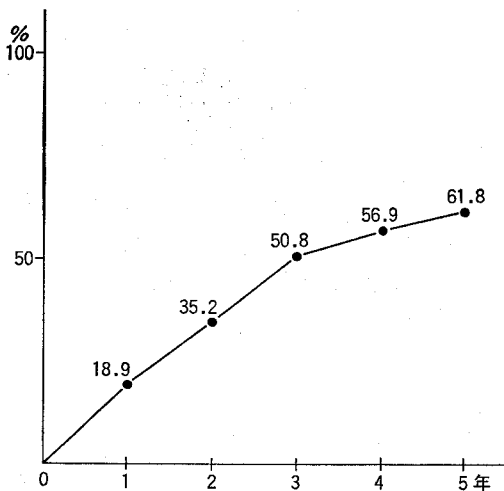


Fig. 1. 非注入群の再発率

膀胱注入法分類	
第1群	短期集中型
第2群	長期集中型
第3群	長期分散型
第4群	長期混合型
第5群	術前集中型
第6群	術前集中・術後分散型
第7群	注入治療型
第8群	注入治療後分散型

注入方式は、Fig. 2のごとく8群に分類した。再発予防効果については、治療注入(第7, 8群)または手術療法(第1~6群)後に膀胱鏡的に4ヵ月以上膀胱内に腫瘍の存在が認められなかった症例のみを検討した。注入法は第1群では注入薬剤(MMCまたはADM 20~30mg, CQ 5mg)を週2回以上で10~20回投与し、第2群は第1群の投与法を年に1~2回くり返した。第3群では術後第1群と同量の薬剤を最初の10回までは1~2週に1回、以降は4週に1回を原則として投与した。第4群は第1群と第3群の併用投与法である。第5群と第6群については症例数が少ないため、今回の検討対象より除いた。治療注入法単独で腫瘍が消失した第7群と第8群は、前者はそのまま経過を追い、後者は第3群と同じ注入療法をおこなった。投与中に膀胱刺激症状などのため注入不能となった場合は一時中止した後、注入を再開した。また、予防注入療法の期間は少なくとも3年を目標とし、今回の症例中に再発のないものは5年以上の投与をおこなっているものがかなりあった。

結 果

A 治療注入の効果

単剤膀胱内注入療法の抗腫瘍効果をみるためそれぞれの効果と効果判定時の総投与量を示した(Table 1)。完全消失を(≡), 50%以上の縮小を(+), 50%以下の縮小を(+), 変化なしまたは増悪例は(-)とし、(≡)および(+)を有効例とした。総症例70例中22例(31%)に腫瘍の消失を認め、20例(29%)に50%以上の縮小を認め、有効率は60%であった。各薬剤投与群別の比較ではCQ群に高い有効率を認めているが、腫瘍の悪性度発生部位などに差があるため、単純に比較はできない。

B 治療注入療法の再発予防効果

治療注入のみで腫瘍の消失した第7群は他の膀胱保存的治療を施行した群(非注入群)に比べ再発率に差

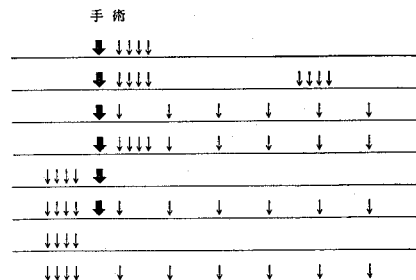


Fig. 2. 膀胱内注入療法の諸型

Table 1. Effects of therapeutic intravesical instillation

agent	effect	ADM <200mg MMC <200 CQ < 50	ADM <400mg MMC <400 CQ <100	ADM <800mg MMC <800 CQ <200	ADM >800mg MMC >800 CQ >200	total
ADM	(#)	1 (4)	3 (13)	1 (4)	0 (0)	5 (22)
	(#)	1 (4)	6 (26)	3 (13)	0 (0)	10 (43)
	(+)	0 (0)	1 (4)	1 (4)	0 (0)	2 (9)
	(-)	1 (4)	4 (17)	1 (4)	0 (0)	6 (26)
MMC	(#)	4 (11)	2 (5)	2 (5)	5 (14)	13 (35)
	(#)	0 (0)	1 (3)	3 (8)	2 (5)	6 (16)
	(+)	2 (5)	2 (5)	4 (11)	2 (5)	10 (27)
	(-)	2 (5)	3 (8)	2 (5)	1 (3)	8 (22)
CQ	(#)	1 (10)	2 (20)	1 (10)	0 (0)	4 (40)
	(#)	2 (20)	2 (20)	0 (0)	0 (0)	4 (40)
	(+)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
	(-)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (10)

(#) disappear (H) decrease more than 50% (+) decrease less than 50% (-) no change
() : %

Table 2. Preventive effect in the cases treated by intravesical instillation therapy alone

Age	Sex	Grade	Agent	total dose (mg)	post-treatment	effect
70	♀	1	MMC	1200		⊕S 11 months
70	♀	2	MMC	400		⊖ 25
60	♂	2	MMC	400		⊖ 48
53	♂	3	MMC	1640		⊕S 5
70	♂	1	ADM	400	FT800→G6T	⊕S 12
59	♂	papilloma	MMC	1920		⊕D 6
54	♂		CQ	50		⊕S 6
77	♀	2	MMC	200		⊕S 10
67	♀	3	MMC	1840		⊖ 24
72	♂	2	MMC	200		⊕D 30
85	♂	2	ADM	380	FT600→FT400	⊕D 11
36	♂	1	MMC	1560		⊖ 61

S : Same D : Different

Table 3. Prophylactic instillation for the tumors which cystoscopically disappeared by therapeutic intravesical instillation

Age	Sex	Grade	Agent	total dose	post-treatment	effect
72	♂	1	MMC	1000	CQ 5 mg×1/4W	⊖ 50months
58	♀	1	MMC	270	MMC20mg×1/4W	⊖ 24
73	♂		ADM	200	Gurucaron 8 T MMC20mg×1/4W	⊖ 20
72	♂	3	CQ	50	MMC20mg×1/4W	⊖ 13
77	♀	2	MMC	4440	Gurucaron 6 T MMC10mg×1/2W	⊖ 18
76	♂	1	CQ	56	Gurucaron 6 T CQ 5 mg×1/2W	⊖ 17

があるかいなかを検討した。さらに腫瘍が注入療法のみで消失後予防注入を続けた第8群との間の再発率の差を検討した。Table 2のごとく第7群の1年再発率は58% (12例中7例で再発) で非注入群の18.9%に比し著明に高かった。また、1年再発例7例中5例に同所再発を認めた。治療注入のみで腫瘍の消失した例では早い時期に腫瘍の同所再発の可能性が強いことが推

測された。第8群は Table 3のごとく6症例ではあるが再発例はなかった。

C 予防注入療法の注入方式の比較

短期注入型の第1群と、長期注入型の第2～4群の再発率を比較した (Fig. 3)。第1群は非注入群とはほとんど変わらない再発率を示し、第2～4群は第1群に比べ1、3年で再発率の低下を認めた。また、各群

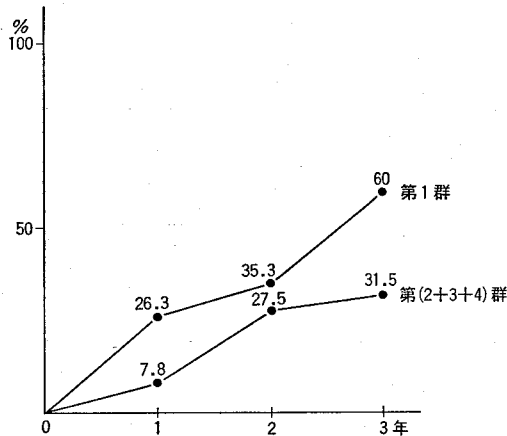


Fig. 3. 短期注入群と長期注入群の比較

Table 4. 注入群別細胞悪性度

	G I	G II	G III	papilloma	average
①群	5	5	4	0	1.929
②群	4	3	4	0	2.000
③群	2	10	8	1	2.200
④群	12	10	6	3	1.613

(①~④群)

における細胞悪性度は Table 4 に示すごとく、第1群にとくに高悪性度の症例が多いわけではない。また、第2~4群の間では第2群の再発率をもっとも低かった。しかし、3年間注入を続けている症例が第2群において少ないため、第2群がもっとも優れているとは結論できなかった。

D 再発性膀胱腫瘍に対する予防注入効果

予防注入を施行せずに再発した膀胱腫瘍に手術後第3または第4群の注入法を施行し、その再発率の抑制効果を注入療法施行前後で比較検討した (Fig. 4)。同一症例群間においても注入療法によって1年および2年の再発率は約1/2に低下した。おのおのの症例においても再発期間の延長をきたしたものが23例中18例に認められた。

E 細胞診陽性例と注入療法

経過観察中、膀胱鏡的に腫瘍が確認されない時期に細胞診にて連続3回以上陽性と診断された症例が8例あった (Table 5)。これらの症例に対し注入療法が施行され、5例の細胞診は陰性化した。陰性化しなかった症例には random biopsy が施行され、1例は

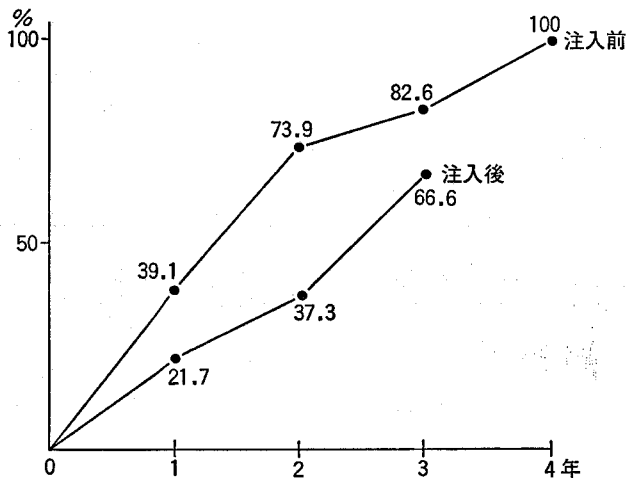


Fig. 4. 再発性膀胱腫瘍に対する注入前後の比較

Table 5. Intravesical chemotherapy for cytological positive bladder tumors

Age	Sex	intravesical chemotherapy	result	at random biopsy	prognosis
75	♂	CQ 5 mg×2/W×10	no malignant cytology		25M (-)
53	♂	CQ 5 mg×2/W×10	no malignant cytology		36M (-)
58	♂	ADM20mg×2/W×10	atypical cytology	GIII transit ca	2 M rec.
64	♂	CQ 5 mg×2/W×10	no malignant cytology	no malignant	46M (-)
48	♂	CQ 5 mg×2/W×10	atypical cytology		2 M rec.
62	♂	CQ 5 mg×2/W×10	no malignant cytology		38M (-)
54	♂	ADM10mg×1/W×10	no malignant cytology		25M (-)
68	♀	CQ 5 mg×1/W×8	atypical cytology	ca in situ	6 M death

生検時に腫瘍が発見され、1例は生検2カ月後に腫瘍が発生し、1例は Carcinoma in situ と診断された。

考 察

今回の研究は過去15年間に群馬大学附属病院およびその関連病院でおこなわれた膀胱内注入療法を retrospective にまとめ、その予防効果を中心に有効性の検討を加えたものである。

注入症例および非注入症例に2年以降の drop out 例および観察期間が短い例が多いため、再発率の算出はわかりやすい方法として林田の計算法¹⁾による。注入療法を始めた頃はその投与方法も定まらず、治療注入期間が3カ月にまでおおよぶ症例もあり、MMCの総投与量も3,000 mg 以上になるものもあった。Table 1に示したごとく800 mg 以上のMMC投与により腫瘍の消失をみる例も少なくなく、手術不能例などに長期間の治療注入も試みる価値があると思われる。

また、治療注入の効果判定は原則として注入開始より2週間ごとにおこない、注入終了時より1週間経た時点でのその効果の最終判定をおこなっているが、症例によっては効果判定時に腫瘍の残存を認めていながら、4週目に突然腫瘍の消失したものもあり、その効果判定には慎重を要する。注入療法のみで腫瘍が消失した症例22例中20例の経過を追うことができた。Table 2に示したように注入療法のみで腫瘍の消失をきたした症例はそのままでは1年以内の再発率が高く（とくに同所再発）、注入療法のみで治療した場合は必ず予防注入を施行する必要があると感じた。術後3～14日程度の短期集中型の治療をおこなった場合、その再発予防効果は2年間ほどは認められるがそれ以降の再発率は非注入症例と変わらないという報告が多い^{10,12,13)}。また、1年間注入療法を続けた場合の効果は、注入期間中には認められるとするもの⁹⁾や、非再発期間の延長化があるとするもの¹⁵⁾もある。われわれの症例においても短期集中的注入をおこなった第1群より長期間注入をおこなっている第2～4群の方がその再発率は低く2年、3年と低下傾向は続いた。しかし、長期間の注入を続ける症例が少ないため、4年以降の再発率は検討できなかった。

再発性膀胱腫瘍に対して、注入療法は再発予防期間の延長化をもたらすと加野ら¹⁴⁾は報告しているが、今回の研究においても1年再発率は約1/2に減少し、2年以降も再発率の低下を示した。また、加野らの成績に比しわれわれの成績が良かった理由は彼らの症例中に high stage 症例が含まれているのに比し、われわれは low stage 症例のみに限っていたこと、また、

投与方法が頻回であったことによるものと思われる。細胞診陽性例で膀胱鏡的に腫瘍が認められない症例に対してわれわれはまず注入療法を施行し、細胞診が陰性化しない症例のみに random biopsy をおこなった。注入療法により半数以上は陰性化した。注入療法はこのような粘膜の一部に再発した微細な癌細胞集団に対しては今回おこなったような少量投与でも十分な再発抑制効果を示すものと考えている。

注入療法は術後連日集中的に投与される場合が多く、これは膀胱腫瘍が multi focus に発生しやすいことや¹⁵⁾、TUR 操作による膀胱内播種転移¹⁶⁾の可能性に対する危惧よりおこなわれたと思われる。しかし、今回の研究においては、その必要性に対する結論は症例数の関係から得られなかった。抗腫瘍薬剤に対する癌細胞の耐性の問題が最近とり上げられているが^{10,17)}、注入療法においてわれわれが施行しているような長期投与方法ではその薬剤を変えることがより有効な再発予防効果を発揮する可能性があると思われる。

結 論

- 1) 膀胱内注入療法が155例の膀胱腫瘍症例におこなわれた。
- 2) 治療注入療法は、60%に有効性が示された。治療注入のみで腫瘍が消失した症例は1年以内に同所再発をおこす可能性が高く、さらに予防注入をおこなう必要があると思われた。
- 3) 長期注入療法は、短期注入療法に比し優れた再発抑制効果を示した。
- 4) 再発性膀胱腫瘍は、注入療法で再発率の低下を認めた。
- 5) 膀胱鏡的に腫瘍が認められず、細胞診のみ陽性を示した症例に注入療法を施行したところ、8例中5例に細胞診の陰性化を認めた。

文 献

- 1) Oravisto KJ: Topical use of thio-TEPA for tumor of the bladder. Urol Int 20: 23~28, 1965
- 2) Wescott JW: The prophylactic use of thio-TEPA in transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 96: 913~918, 1966
- 3) 志田圭三・島崎 淳・高橋溥朋・栗原 寛・佐藤 仁・田谷元佑・黒沢 功: 膀胱癌の治療と予後(付)マイトマイシンCの腔内注入療法の成績。癌の臨床 16: 737~744, 1970
- 4) 九州泌尿器科共同研究会: マイトマイシンCの膀

- 膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. 西日泌尿 36: 535~539, 1974
- 5) Banks MD, Pontes JE, Izbicki RM and Pierce JM Jr: Topical instillation of doxorubicin hydrochloride in the treatment of recurring superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 118: 757~760, 1977
- 6) 尾崎雄治郎: 膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱内注入療法. 日泌会誌 68: 934~944, 1977
- 7) 高山秀則・大城 清・林 正: 多発性膀胱腫瘍に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法. 泌尿紀要 24: 209~217, 1978
- 8) 和志田裕人・上田公介・渡辺秀輝・渡 仲三: 膀胱腫瘍に対する carboquone の膀胱内注入療法. 泌尿紀要 23: 567~583, 1977
- 9) 王丸鴻一・日高正昭・藤井公也: 膀胱腫瘍再発予防に対する抗腫瘍剤の膀胱腔内注入療法. 西日泌尿 35: 510~514, 1973
- 10) 林田重昭: 膀胱腫瘍再発予防としての制癌剤の膀胱注入療法. 西日泌尿 43: 210~215, 1981
- 11) 松村陽右: 膀胱内注入療法 (再発予防群). 西日泌尿 43: 217~220, 1981
- 12) 上領頼啓: 膀胱腫瘍に対する膀胱内注入療法の再発予防効果について. 日泌会誌 71: 1247, 1980
- 13) 藤田公生: 膀胱内抗癌剤注入による経尿道的腫瘍切除後の再発予防. 西日泌尿 39: 758~760, 1977
- 14) 加野資典・伊藤泰二: TUR-Bt (経尿道的膀胱腫瘍切除術) 後の制癌剤膀胱内注入療法による異所性再発予防効果について. 臨泌 27: 403~406, 1973
- 15) Koss LG, Tiamson EM and Robbins MA: Mapping cancerous and precancerous bladder changes. A study of the urothelium in the surgically removed bladders. JAMA 227: 281~286, 1974
- 16) Page BH, Levinson VB and Curwen MP: The site of recurrence of non-infiltrating bladder tumors. Brit J Urol 50: 237~242, 1978
- 17) 酒本貞昭・緒方二郎・前田 浩: 膀胱癌の化学療法. 西日泌尿 43: 223~234, 1981
- 18) 緒方二郎・酒本貞昭・前田 浩: 膀胱癌の化学療法. 癌の臨床 25: 836~844, 1979

(1983年6月21日迅速掲載受付)